

DIE HAUTDICKE,
DAS TROCKENGEWICHT UND
DER HYDROXYPROLINGEHALT VON
HAUTPROBEN BEIM GESUNDEN UND
BEIM SKLERODERMIEPATIENTEN

Hans-Christian Niemetz

*Diss.
München
1984*

187

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig- Maximilians Universität München
(Direktor Prof. Dr. med. Dr. hc. Braun- Falco)

DIE HAUTDICKE , DAS TROCKENGEWICHT UND DER
HYDROXYPROLINGEHALT VON HAUTPROBEN BEIM
GESUNDEN UND BEIM SKLERODERMIEPATIENTEN

Inaugural- Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der medizinischen Fakultät
der Ludwig- Maximilians Universität München

vorgelegt von

Hans- Christian Niemetz

aus Berlin

München im Wintersemester 1983 / 84

Erster Berichterstatter : Prof.Dr.Dr.hc. Braun-Falco

Zweiter Berichterstatter : Priv.Doiz.Dr. Luderschmidt

Dekan : Prof.Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 10. Juli 1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Einleitung

I. Die Geschichte der Philosophie

1. Die Philosophie als Wissenschaft
2. Die Philosophie als Kunst
3. Die Philosophie als Lebensweisheit
4. Die Philosophie als Wissenschaft
5. Die Philosophie als Kunst
6. Die Philosophie als Lebensweisheit

II. Die Philosophie der Antike

1. Die Philosophie der Antike
2. Die Philosophie der Antike
3. Die Philosophie der Antike
4. Die Philosophie der Antike
5. Die Philosophie der Antike
6. Die Philosophie der Antike

III. Die Philosophie der Renaissance

1. Die Philosophie der Renaissance
2. Die Philosophie der Renaissance
3. Die Philosophie der Renaissance
4. Die Philosophie der Renaissance
5. Die Philosophie der Renaissance
6. Die Philosophie der Renaissance

INHALT

Einleitung	1
------------	---

I LITERATURÜBERBLICK

1. Das Sklerodermieproblem	2
2. Die Hautdicke beim Gesunden	8
3. Die Hautdicke beim Sklerodermiepatienten	11
4. Trockengewichtbestimmung von Hautproben bei der Sklerodermie	13
5. Die Bestimmung des Hydroxyprolingehaltes von Hautproben	15

II MATERIAL UND METHODE

1. Die Hautdickenbestimmung bei gesunden Probanden	16
2. Die Hautdickenbestimmung bei Patienten mit PSS	20
3. Die Trockengewichte einiger Hautproben bei der Sklerodermie	22
4. Die Bestimmung des Hydroxyprolingehaltes einiger Hautproben bei Sklerodermie	23

III ERGEBNISSE

1. Die Hautdicke beim Gesunden	24
2. Die Hautdicke beim Sklerodermiepatienten	32
3. Die Trockengewichte von Hautproben bei Sklerodermie, sowie deren Hydroxyprolin- gehalt	39
4. Hinweis zur Statistik	44

IV DISKUSSION

V ZUSAMMENFASSUNG

VI LITERATURVERZEICHNIS

Einleitung

In der vorgelegten Arbeit wurde versucht, einen Unterschied in der Dicke der Haut zwischen Patienten mit Sklerodermie und Probanden mit gesunden Hautverhältnissen nachzuweisen .

Dabei wurde zunächst die Hautdicke an fünf verschiedenen Körperregionen bei zwanzig Leichen vermessen .

Danach wurde mit der identischen Methode die Hautdicke von 24 Patienten mit systemischer Sklerodermie an der Unterarmbeugeseite bestimmt und mit den vorher gewonnenen Ergebnissen verglichen .

Durch die Messung sowohl der unbehandelten, wie auch der histologisch aufgearbeiteten Präparate konnte ein Überblick über die Schrumpfung des Materials gewonnen werden .

Zusätzlich fanden vergleichende Trockengewichts-, wie auch Hydroxyprolingehaltbestimmungen zur Beurteilung des Kollagengehaltes bzw. des Kollagenstoffwechsels statt .

1. das Sklerodermieproblem

In der Geschichte der Medizin finden sich Hinweise auf das Krankheitsbild der sklerodermatischen Hautveränderungen bereits bei Hippokrates und Galen .

Seit 1865 ist die Bezeichnung "Sclerodermia" allgemein akzeptiert .

Man beschrieb mit diesem Begriff zunächst nur die gelblich- weißlichen Veränderungen der Haut , die an die Sklera des Auges erinnerten .

Nach und nach wurden fibrotische Veränderungen innerer Organe als zum Krankheitsbild gehörig erkannt .

Erst 1953 wurden solche Veränderungen der Lunge als eine der viszeralen Manifestationen der Sklerodermie beschrieben (Rodnan (47)) .

Heute unterscheidet man die diffuse- oder progressive systemische Sklerodermie (PSS) von der circumscrip- oder lokalisierten Sklerodermie (Morphea) .

Zu den gefürchteten viszeralen Beteiligungen kommt es vor allem bei der PSS , während die circumscripte Form nur einzelne Hautbezirke befällt .

Die systemische Sklerodermie ist durch eine generalisierte Fibrosierung charakterisiert . Häufig ist die Haut als erstes Organ befallen .

Im unterschiedlich rasch progredienten Verlauf kommt es zum Befall verschiedener Organe . Die Figur I zeigt den Befall der Organe in der Häufigkeitsverteilung .

Figur I : Häufigkeit des Organbefalls bei Sklerodermie

Zeichenerklärung :

H = Hautbefall

G = Gefäßbefall (Raynaudsymptomatik)

Ö = Ösophagusbefall

K = Knochenbefall

L = Lungenbefall

Gl = Gelenkbeteiligung

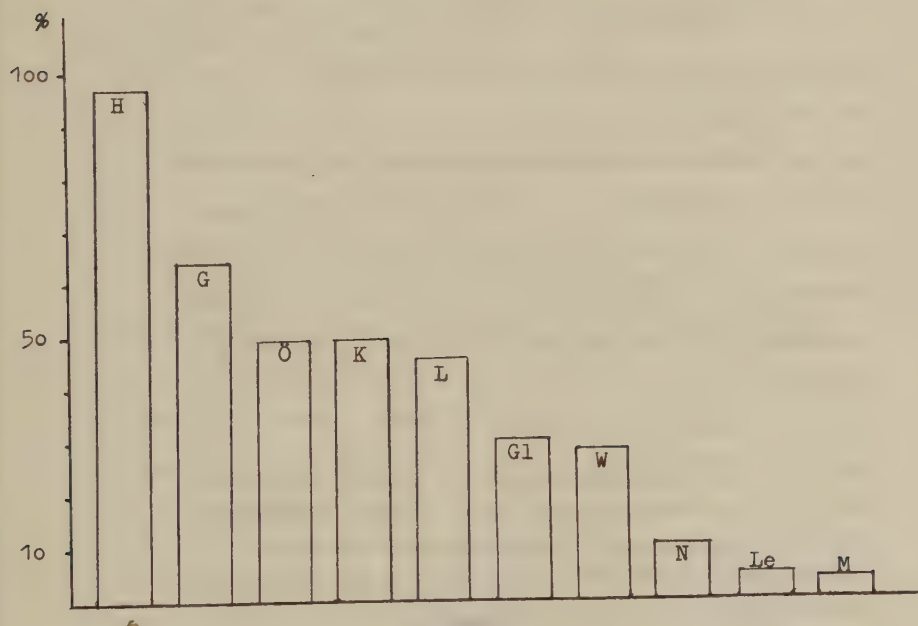
W = Weichteilerkrankungen

N = Nierenbefall

Le = Leberbeteiligung

M = Magen- und Darmbefall

(aus : Hegglin/Siegenthaler ; "Differentialdiagnose innerer Krankheiten" , S. 3.16 ; Georg Thieme Verlag Stuttgart- New York 1980)



Kamen die Patienten vor der Antibiotikaära häufig durch vor allem pulmonale Infekte ad exitum (v. Zumbusch (62)) , so ist die Prognose heute günstiger. Schwerste Krankheitsverläufe mit tödlichem Ausgang , vor allem beim Befall von Lunge und Ösophagus , sind beschrieben worden (Jablonska (26)) .

Die Sklerodermie ist selten und befällt am häufigsten Frauen des mittleren und höheren Alters (Siegenthaler (55)) , diese Gruppe ist auch in der vorliegenden Arbeit besonders stark vertreten .

Die häufigste Symptomkette ist als CREST- Syndrom beschrieben (Calcinosis , Raynaud- Phänomen , Ösophagusbefall , Sklerodaktylie , Teleangiektasien) , wobei die Teleangiektasien und die Raynaudsymptomatik zu den Frühsymptomen zählen .

An der dermatologischen Klinik der L- M- U München wird die Krankheit , entsprechend der Empfehlungen der ARA (american rheumatology association) und der Arbeitsgruppe "Sklerodermie" in der ADF (Arbeitsgemeinschaft dermatologische Forschung) , wie folgt klassifiziert :

Typ I : Akrosklerodermie

Vor allem an den Endphalangen der oberen Extremität tritt die Raynaudsymptomatik auf ; sog. "Rattenbißnekrosen" werden an den Fingerkuppen beobachtet . An der Haut findet sich , als ein Primärstadium der Sklerodermie , ein teigiges Ödem .

Nach jahrelangem Verlauf kommt es zu Sklerose , Atrophie und Elastizitätsverlust der Haut , was eine Bewegungseinschränkung der Gelenke mit sich bringt .

Typ II: proximal aszendierende Sklerodermie

Erstes Symptom ist auch hier die Raynaud-Symptomatik.

Die Sklerosierung der Haut reicht jedoch deutlich über das Handgelenk hinaus , der Stamm kann mit erfaßt sein.

Schmerzlose Kontrakturen vor allem der kleinen Gelenke treten auf ; Amimie und Mikrostomie werden beobachtet. Ein viszeraler Befall tritt auf.

Der Allgemeinzustand des Patienten ist beeinträchtigt.

Typ III: Stammsklerodermie

Hautsklerosierungen treten am Stamm auf , die Raynaud-symptomatik nur selten.

Die viszerale Beteiligung steht im Vordergrund ; Herzversagen oder Urämie können zum Tode führen.

Diese Form verläuft meist aggressiv-progredient ; häufig sind Entzündungszeichen im Blut und im histologischen Schnitt zu finden.

a und b:

Mit diesen Buchstaben werden entzündliche (a) und nichtentzündliche (b) Stadien der Krankheit gekennzeichnet.

(Mali (36))

Als klinische Bewertungsparameter dienen der histologische Schnitt der Haut (entnommen wird die Haut in der Regel an der Unterarmbeugeseite) , das Blutbild (wobei außer Entzündungsparametern auch Antikörpertiter und Rheumafaktoren bestimmt werden) , sowie Funktionstests der einzelnen Organe.

Über die Ätiologie der Sklerodermie besteht auch weiterhin Unklarheit , eine autoimmunologische Ursache wird diskutiert (Buckingham (11)).

Einige Arbeiten , die sich mit der ultrastrukturellen oder der histochemischen Zusammensetzung der sklerodermatischen Haut beschäftigen , seien hier in aller Kürze erwähnt:

Rodnan (49) berichtet von einem proportional zur Hautdicke ansteigenden Trockengewicht der Haut.

Ebenso beobachtet er auch einen Anstieg des Hydroxyprolingehaltes in den Proben der Sklerodermiepatienten gegenüber denen der gesunden Verwandten.

Beides , wie auch der Anstieg der Protokollagen-prolinhydroxylaseaktivität , weist nach seiner Ansicht auf einen erhöhten Kollagengehalt der sklerodermatischen Haut hin.

Erste Hinweise auf eine mögliche Verringerung der elastischen Fasern bei der Sklerodermie gaben Fischer und Rodnan 1960 (14).

1964 beobachteten Braun-Falco und Rupec (10) eine Verringerung des Durchmessers der Kollagenfasern.

Eine verstärkte Fasersynthese , wie auch Veränderungen in der mesenchymalen Zusammensetzung der Fasern wurden in derselben Arbeit diskutiert.

Diese Beobachtungen wurden durch Hayes und Rodnan 1971 bestätigt (21). Eine erhöhte Kollagensynthese konnte in dieser Arbeit nachgewiesen werden.

Nach Vogel und Meves (61) können nicht nur Kaliberschwankungen der Kollagenfasern , sondern auch Unregelmäßigkeiten an deren Oberfläche beobachtet werden. Als mögliche Ursache für den typischen Hautbefund der Sklerodermie diskutieren sie ein Ineinandergreifen der Oberflächenunregelmäßigkeiten.

Diese Unregelmäßigkeiten seien durch verstärkte Synthese , sowie durch erhöhten Wasserverlust in den Fasern verursacht.

Eine Ablagerung der überschüssigen Syntheseprodukte verstarke den Elastizitätsverlust der Haut.

Buckingham (11) legte 1978 Zellkulturen von Fibroblasten aus sklerodermatisch veränderter Haut an .

Dabei konnte er eine verstärkte Kollagensynthese dieser Zellen nachweisen . Besonders aktiv waren Zellen , die aus tiefen Hautschichten stammten .

Buckingham gelang ein Antikörpernachweis , was an eine autoimmunologische Genese der Sklerodermie denken läßt .

In der Literatur finden sich Hinweise auf zahlreiche therapeutische Ansätze .

An der dermatologischen Klinik der L- M- U München unterscheidet man folgende Therapieformen :

1) antiphlogistische und antiproliferative Therapie

sie erfolgt mit D-penicillamin , Glucocorticoiden , Penicillin oder gelegentlich mit Cytostatica ;

2) hormonelle Therapie

sie erfolgt unter anderem mit Mineralocorticoiden und Gestagenen ;

3) rheologische Therapie

verwendet werden Dextrane und vasoaktive Substanzen ;

4) adjuvante Therapie

bestehend aus Hautpflege , Krankengymnastik u.ä. .

Die Therapie wird individuell abgestimmt , der hormonellen Therapie wird augenblicks der Vorrang gegeben (Rosemann (24)) .

Ein Therapieerfolg kann häufig nicht sicher nachgewiesen werden ; von offensichtlich therapieunabhängigen Spontanremissionen wurde berichtet (Rodnan (48, 49)) .

2. die Hautdicke des Gesunden

Bereits in älteren anatomischen und dermatologischen Werken beschäftigte man sich mit der Dicke der Haut (Auspitz (1) , Kajava (27) , Krause (30) , Kölliker (31,32) , Pinkus (46) , Vierordt (60)) .

Zwar wurde immer wieder die Beobachtung gemacht , daß die Haut an verschiedenen Körperregionen unterschiedlich dick ist , systematische Messungen finden sich jedoch selten (Pinkus (46)) .

Durch die Einführung der Technik der Spalthauttransplantation und die daraus resultierende Frage nach der nötigen Schnitttiefe des Mikrotoms wurde die Erstellung exakter Meßreihen notwendig .

Barker (4) und Southwood (56) legten 1951 bzw. 1955 entsprechende Arbeiten vor .

Barker hatte an vier Leichen , zwei Männern und zwei Frauen , die Hautdicke an je 19 verschiedenen Körperstellen gemessen .

Über seine Methoden , bei der die Messungen unter dem Mikroskop stattfanden , sind keine näheren Erläuterungen gegeben .

Southwood gewann Nekropsien von 20 Leichen unterschiedlichen Alters und Geschlechtes .

Zunächst markierte er die Entnahmestellen , danach erfolgte die Nekropsie mit einer Stanze . Die Proben wurden in physiologischer Kochsalzlösung aufbewahrt , wobei sich unterschiedlich starke Kontraktionen zeigten , die in ihrer Richtung den Hautspaltlinien folgten . Durch Aufspannen auf einen Kork wurde der ursprüngliche Durchmesser der Proben wiederhergestellt .

Die Fixation bis zur histologischen Aufarbeitung fand in "Zenkens fixative" statt .

Nach der Dehydrierung im Autotechnikon erfolgte das Eingießen in Paraffin .

Die Schnittdicke des Mikrotoms betrug 7 bis 10 Mikrometer. Die anschließende Färbung erfolgte mit Hämatoxi-
lin und Eosin.

Die Messung unter dem Mikroskop wurde mit einer nicht näher beschriebenen Methode durchgeführt , bei der eine Meßskala verwendet wurde.

Auf die Einhaltung rechtwinkliger Schnittführung wurde in allen Präparationsschritten geachtet.

Durch die von Southwood erstellte Tabelle ist eine Atrophie der Haut in Abhängigkeit vom Alter , sowie eine dickere Haut der Männer gegenüber der der Frauen beschrieben.

Ulloa (58) vermaß 1956 die Hautdicken einiger mexikanischer Probanden. Angaben zu Material und Methode fehlen.

Einige Autoren (Cowdry (12) , Evans (13) , Maximow (37) , Upham (59)) hatten sich mit der Dicke der Epidermis befaßt. In diesen Arbeiten fanden sich jedoch keine Tabellen mit Meßwerten.

Widersprüchlich sind die Angaben verschiedener Autoren zum Einfluß des Geschlechtes auf die Hautdicke. So behauptet Maximow (37) , ebenso wie Southwood , die Haut der Männer sei dicker als die der Frauen , wohingegen Upham (59) das Gegenteil beschreibt.

Außer der Vermessung von Biopsien oder Nekrosien wurde eine Reihe anderer Methoden der Hautdickenmessung entwickelt.

Während sich die indirekte Messung der Hautdicke mittels der Bestimmung von Hautfaltendurchmessern (Best (6)) nicht bewährte , erwies sich die direkte Messung mittels weicher Röntgenstrahlen als einigermaßen zuverlässig.

An 110 Probanden mit normaler Haut vermaß der Finne Arho Pekka (44) die Dicke der Haut an der Unterarmbeugeseite .

Dabei wurde der Unterarm gegen eine Stahlplatte gepreßt , am Röntgenbild wurde dann die Hautstufe vermessen , die an der Kante der Stahlplatte entstand .

Die Ergebnisse wurden durch die Vermessung von zwei Biopsien kontrolliert .

Er beobachtete eine Zunahme der Hautdicke bis zum 4. Deszenium , im höheren Alter komme es zur Atrophie der Haut .

Nach seinen Messungen ist die Haut der Männer dicker als die der Frauen .

Einige Autoren beschäftigen sich mit der Veränderung der Hautdicke unter der Wirkung verschiedener Faktoren .

Holt und Marks (23) konnten in ihrer Studie nachweisen , daß die Dicke der Epidermis entsprechend der Konzentration des Trijodthyroxins im Blut schwankt .

Danach nimmt die Dicke zu , wenn eine Hyperthyreose, bzw. ab , wenn eine Hypothyreose vorliegt .

Die Veränderungen sind reversibel .

Libschitz et al. (35) wiesen eine Zunahme der Hautdicke unter therapeutischer Cobaldbestrahlung nach. Auch diese Veränderung ist reversibel .

Offensichtlich beeinflußt auch die Konzentration verschiedener Metalle und Elektrolyte die Dicke der Haut , wie dies durch Parkinson et al. (43) nachgewiesen wurde .

Desweiteren finden sich Hinweise auf den Einfluß einer diabetischen Stoffwechsellaage , der Osteoporose , einer Glucocorticoidtherapie, sowie der Konzentration von Vitaminen im Blut auf die Hautdicke .

3. die Hautdicke bei Sklerodermiepatienten

In der Literatur finden sich immer wieder Hinweise auf eine Verdickung der Haut bei der Sklerodermie (Auspitz (1) , D'Angelo (2) , Fischer (14) , O'Leary (41) , Rodnan (48,49) , v. Zumbusch (62)) .

Eine Atrophie der Haut in Folge einer Sklerodermie ist ebenfalls mehrmals beschrieben worden (Jablonska (26) , Rodnan (48,49)) .

Exakte Meßreihen sind jedoch nur selten aufgestellt worden .

Rodnan (48,49) biopsierte 1979 147 Patienten , die an einer PSS erkrankt waren .

40 dieser Patienten litten an dem CREST- Syndrom .

Von diesen 40 Patienten wiesen nur 4 eine Verdickung der Haut auf .

Von den übrigen 107 Patienten hatten nur 9 keine verdickte Haut .

Über einen jahrelangen Zeitraum beobachtet , stellte Rodnan eine Verringerung der Hautdicken fest , die in einzelnen Fällen bis zur Atrophie ging . Ob es sich dabei um eine Folge der Therapie handelte , konnte er nicht beurteilen .

Rodnan ist der Ansicht , daß eine Verdickung der Haut vor allem in den aktiven Phasen der Sklerodermie auftritt . Darin stimmt er mit Shuster (54) überein , der dieselbe Beobachtung bei der circumscrip-
ten Sklerodermie gemacht hatte .

Die Entnahmestellen in Rodnans Untersuchung lagen an der Unterarmstreckseite . Die Biopsien wurden unter der Lupe nach folgender Skala beurteilt :

o = normal
+ = slight but definite thickening
++ = mild- moderate thickening
+++ = severe thickening
++++ = extreme degree of thickening

Als Kontrollgruppe diente eine Anzahl Verwandter der Sklerodermiepatienten .

Stichprobenartig bestimmte Rodnan auch die Hautdicken bei einigen anderen Erkrankungen . So stellte er eine Hautverdickung bei der eosinophilen Fasciitis und bei der Akromegalie fest .

Pekka (44) vermaß außer der Haut gesunder Probanden auch die von 7 Patienten mit Sklerodermie .

Nach seinen Beobachtungen ist die Haut der Sklerodermiepatienten normal dick oder sogar dünner als die der gesunden Probanden .

Seine Messungen fanden mit Hilfe einer besonderen Röntgentechnik an der Unterarmbeugeseite statt (siehe auch Seite 9 f.) .

Die von ihm untersuchten Patienten litten in 4 Fällen an einer circumscripten , in 2 an einer systemischen und in einem Fall an einer sog. "atypischen" Sklerodermie .

Eine Verringerung der Hautdicke bzw. Atrophie der Haut bei der Sklerodermie ist auch von Black (7,8) und Fleischmajer (15) beschrieben worden . Eine Tabelle mit Meßwerten findet sich in beiden Arbeiten nicht .

4. die Trockengewichtsbestimmung von Hautproben bei der Sklerodermie

Man bestimmt das Trockengewicht bzw. den Wassergehalt von Hautproben , um einen Überblick über den faserigen Bindegewebsanteil der Probe zu gewinnen.

In der Literatur finden sich nur wenige Arbeiten , die sich mit diesem Thema beschäftigen . Die Mehrzahl solcher Untersuchungen wurde am Tier durchgeführt .

Von einigen Autoren wurde darauf hingewiesen , daß das Trockengewicht der Haut durch die verschiedensten Faktoren beeinflußt wird .

So steigt das Trockengewicht bei der Bestrahlung der Haut mit energiereichen Strahlen . Ebenso ist das Trockengewicht im Granulationsgewebe erhöht .

(Hansen (19))

Black (7) bestimmte außer der Hautdicke auch die Feuchtgewichte der Hautproben von 13 Patienten mit "elastical systemic sclerosis" .

Nach seinen Beobachtungen ist sowohl die Hautdicke , als auch das Probengewicht geringer als bei gesunder Haut.

Buckingham (11) biopsierte 12 Patienten mit PSS und 6 gesunde Probanden mit einer 7mm Stanze .

Nach der Abpräparation des Unterhautfettgewebes vermaß er die Feuchtgewichte der Proben . Dabei stellte er ein größeres Gewicht der Proben von Sklerodermie - patienten gegenüber denen der Gesunden fest.

Er wies auf einen höheren Kollagengehalt (Messung des Hydroxyprolins) und einen größeren Faserdurchmesser in der sklerodermatischen Haut hin .

Rodnan (49) hat gefunden , daß im Wassergehalt kein signifikanter Unterschied zwischen den Hautproben gesunder Probanden und von Sklerodermiepatienten vorliegt.

Er hatte 147 Patienten mit PSS an der Unterarmstreckseite biopsiert , wobei er eine 7mm Stanze der Firma Keyes verwendete .Nach der Abpräparation des Unverhautfettgewebes wurde das Gewicht der Proben bestimmt . Danach erfolgte eine Trocknung im Ofen bei $+96^{\circ}\text{Celsius}$ über 24 Stunden . Nach der erneuten Gewichtsbestimmung wurde die Differenz zur ersten Messung ermittelt und als Maß für den Wassergehalt der Proben genommen .

5. die Bestimmung des Hydroxyprolingehaltes von Hautproben

Beim Hydroxyprolin handelt es sich um ein Stoffwechselprodukt der kollagenproduzierenden Zellen. Es gilt als Maß für den Kollagenstoffwechsel bzw. für den Kollagenzerfall in einem Gewebe.

Vor allem Rodnan (48) gibt Hinweise auf einen proportional zur Dicke , wie auch zum Trockengewicht der Hautproben steigenden Hydroxyprolingehalt.

Diese Beobachtung machte er im Zusammenhang mit Untersuchungen am Sklerodermiepatienten.

Er homogenisierte seine Proben (in einem Vir-Tis-45 Micron Homogenizer der Firma Fisher , Pittsburgh), die Messung erfolgte nach der Methode von Prockup und Udenfriend.

Buckingham (11) ließ seine Proben in einem Nährmedium (angereichert mit Humanserum) bei 37° Celsius stehen und maß die Kollagenproduktion der Zellkulturen.

Im Spektrometer vermaß er den zuvor dialysierten Hydroxyprolin-bzw.Prolingehalt der Proben.

Nach seinen Ergebnissen produzieren die Zellkulturen der Sklerodermiepatienten mehr Kollagen , als die der Vergleichsgruppe.

II MATERIAL UND METHODE

1. die Hautdickenmessung bei gesunden Probanden

Es wurden von 40 Leichen verschiedenen Lebensalters und Geschlechtes , deren Todeszeitpunkt maximal drei Tage zurücklag , insgesamt 100 Proben aus je fünf verschiedenen Körperregionen entnommen . Dabei wurden die Entnahmestellen wie folgt definiert :

Region 1 :

Bauch , in der Medioclavicularlinie rechts in Nabelhöhe ;

Region 2 :

Brust , in der Medioclavicularlinie rechts ca. 10 cm caudal der Clavicula ;

Region 3 :

Unterarmbeugeseite rechts , ca. 10 cm distal vom medialen Epicondylus ;

Region 4 :

Oberschenkel rechts , ca. 30 cm distal der spina iliaca anterior superior ;

Region 5 :

Rücken , im halben Abstand zwischen dem Angulus inferior scapulae und den Spinae vertebrales , rechts .
Aus organisatorischen Gründen mußte die Bestimmung der Dicke der Rückenhaut in einer zweiten Versuchsreihe durchgeführt werden , sodaß für jede Körperregion je 20 Messungen vorliegen .

Alters und Geschlechtsverteilung sind für beide Meßreihen in etwa gleich .

Die Nekropsien wurden nach der gleichen Methode entnommen wie später die Biopsien bei den Sklerodermiepatienten .

Die Wahl der Methode erfolgte nach den folgenden Kriterien :

- a) die Probenentnahme mußte möglichst senkrecht zur Hautoberfläche erfolgen , um den systematischen Fehler möglichst gering zu halten ;
- b) es mußte genügend Material zur histologischen Aufarbeitung gewonnen werden ;
- c) eine größtmögliche Schonung des Patienten wurde angestrebt .

Die Verwendung einer 4 mm Biopsiestanze ("biopsy punch") der Firma Stiefel , Offenbach erwies sich als die Methode der Wahl .

Bei dem Instrument handelt es sich um eine zylinderförmige Metallstanze , deren Ränder scharf geschliffen sind (Abb. I) .

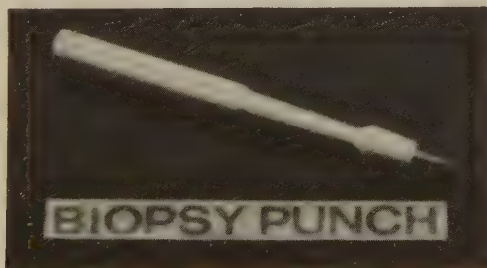


Abb. I : Biopsiestanze

Die Probe wird entnommen , indem man mit leichten Drehbewegungen die Haut bis in das subcutane Fettgewebe hinein durchtrennt , die Probe mit der anatomischen Pinzette erfaßt und die Kontinuität mit dem Messer durchtrennt .

Bei der Entnahme ist darauf geachtet worden , möglichst im rechten Winkel zur Hautoberfläche zu schneiden , um so den systematischen Fehler , der sich durch eine schräge Schnittführung ergäbe , klein zu halten .

Die Nekropsien wurden sofort nach der Entnahme mit der Schublehre mindestens je viermal vermessen.

Bis zur histologischen Präparation wurden sie in 4%iger Formalinlösung aufbewahrt.

Die histologische Aufarbeitung erfolgte nach folgender Standardmethode:

Entwässerung im Autotechnikon über 24 Stunden , wobei Alkoholbäder ständig steigender Konzentration (60%ig bis absolut) , sowie Xylol- und Paraplastbäder durchlaufen wurden.

Die Probe wurde in einen Paraplastwürfel eingebettet; der histologische Schnitt wurde senkrecht zur Oberfläche mit einem Mikrotom durchgeführt. So wurden von jedem Präparat mehrere Schnitte mit einer Schnittdicke von je 7 Mikrometern angefertigt.

Die auf Objektträger aufgebrachten Schnitte wurden nach der Streckung auf dem heizbaren Strecktisch im Autotechnikon entparaffiniert (durch Alkoholbäder absteigender Konzentrationen bis hin zum Wasserbad) und mit Hämalaun (nach Paula Meyer) und Erythrosin 1%ig gefärbt.

(Romeis, Mikroskopische Technik , Oldenburg Verlag , München-Wien 1968)

Die fertigen Präparate wurden unter dem Mikroskop mit einem Meßokular vermessen.

Die Messung fand bei einer Vergrößerung von 10x18x2,5 statt. Verwendet wurde ein Meßokular der Firma Zeiss. Gemessen wurde zwischen der äußeren Kante der Hornhaut und der scharfen Linie zwischen Corium und Unterhautfettgewebe.

War im Verlauf der Präparation das Unterhautfettgewebe weitgehend verloren gegangen , so ließen sich jedoch immer Reste der Siegelringzellen ausmachen , so daß

die Grenze des Coriums' auch in diesen Fällen sicher zu bestimmen war .

Die Proben wurden immer dort vermessen , wo die Faserstruktur des Coriums möglichst parallel verlief .

Aus zahlreichen Messungen der größten und der kleinsten Breiten wurde ein Mittelwert gebildet .

Der Vergleich der ersten , makroskopischen , mit der letzten , mikroskopischen , Messung sollte einen Überblick über die Schrumpfung des Material bei der Präparation geben .

Der oben dargestellten Methode haftet ein großer systematischer Fehler an , der sich aus den nicht exakt einhaltbaren rechten Winkeln bei jedem Schritt der Präparation ergibt .

Wegen dieses systematischen Fehlers erschien die Aufstellung einer eigenen Tabelle der normalen Hautdicken als notwendig . Eine Aussage über die Veränderung der Hautdicke bei der Sklerodermie scheint nur durch den Vergleich der Werte mit einer selbst erstellten Tabelle der normalen Hautdicken möglich .

Würde man nämlich die Tabellen verschiedener Autoren miteinander vergleichen , so träte zum jeweiligen systematischen Fehler noch der methodische hinzu .

2. die Hautdickenbestimmung bei Patienten mit PSS

Es wurden die Hautdicken von 26 Patienten der Sklerodermiesprechstunde der Universitätshautklinik der L-M-U München vermessen.

Davon waren 24 Personen an einer PSS erkrankt , zwei litten an einer circumscripten Sklerodermie.

Sowohl in der Alters- , als auch der Geschlechtsverteilung wurde in etwa den Angaben der Literatur entsprochen. Es wurden in der Mehrzahl weibliche Patientinnen im Alter von 36 bis 50 Jahren untersucht.

Bei der Einteilung der Krankheitsstadien wurde den Empfehlungen der ADF gefolgt (s.S.4f).

Die Krankheitsdauer war unterschiedlich , sie betrug von einem bis zu 29 Jahren; keiner der Patienten hatte eine erst seit Wochen oder Monaten bestehende Sklerodermie.

Alle Patienten standen zum Zeitpunkt der Untersuchung unter einer individuellen Therapie (siehe auch S.7). Die Probenentnahme erfolgte nach der gleichen Methode , wie sie bereits auf S. 17 beschrieben wurde.

Nach den Ergebnissen der Untersuchung der normalen Hautdicken hatte sich die Probenregion 3 (Unterarmbeugeseite) als die geeignetste Entnahmestelle gezeigt.

Die Unterarmbeugeseite ist besonders leicht zugänglich, die entstehende Narbe kosmetisch unbedenklich , die Messungen der normalen Hautdicke aus dieser Region haben einen besonders stabilen Mittelwert ergeben und die Schrumpfung durch die histologische Präparation ist

hier besonders gering .

Die Stanzbiopsie mit einer 4mm Stanze erfolgte in Lokalanästhesie , die entstandene Läsion wurde mit einer Knopfnahnt versorgt .

Präparation wie auch Vermessung der Proben erfolgte in analoger Weise wie bei den Nekropsien der Kontrollgruppe (s. S. 18 f.) .

Die Proben der beiden Patienten mit der circumscripten Sklerodermie entstammten sklerodermatischen Plaques der Rücken- sowie der Bauchhaut . Die normale Hautdicke wurde bei diesen Patienten durch Biopsien aus sicher gesunder Haut in unmittelbarer Nähe der sklerodermatischen Herde bestimmt .

3. die Trockengewichte einiger Hautproben bei Sklerodermie

Bei den 24 Patienten mit PSS wurde in unmittelbarer Nähe der Entnahmestellen für die Hautdickenmessung je eine Biopsie für die Trockengewichtbestimmung entnommen .

Die Biopsie erfolgte mit einer 4 mm Stanze an der Unterarmbeugeseite in Lokalanästhesie mit anschließender Wundversorgung .

Zur Kontrolle der Messungen dienten Nekropsien von 7 Leichen unterschiedlichen Alters und Geschlechtes , deren Todeszeitpunkt längstens 3 Tage zurücklag .

Alle Proben wurden direkt nach der Entnahme vom Unterhautfettgewebe freipräpariert und bis zur weiteren Aufbereitung bei $-28^{\circ}\text{Celsius}$ in Eppendorfröhrchen aufbewahrt .

Bei bekanntem Leergewicht der Eppendorfröhrchen wurden zunächst die Feuchtgewichte bestimmt . Nach dem Lyophilisieren der Proben wurde dann deren Trockengewicht gemessen .

4. die Bestimmung des Hydroxyprolingehaltes einiger Hautproben bei Sklerodermie

Nach der Trockengewichtsbestimmung erfolgte die Bestimmung des Hydroxyprolingehaltes der Haut mit denselben Proben .

Die gefriergetrockneten Hautproben wurden in einem dickwandigen Reagenzglas mit 6-normaler HCl versetzt und anschließend mit Stickstoff gespült . Danach wurden die Reagenzgläser zugeschmolzen und über 24 Stunden bei 110°C inkubiert . Nach dem Öffnen und Trocknen der Proben wurden diese in 1,5 ml Volumen eines Startpuffers (Zitronensäure mit Natriumcitrat, pH von 2,1) gelöst und in dieser Form in einen automatischen Aminosäurenanalysator der Firma "Durrum" gegeben .

1. die Hautdicke beim Gesunden

In den verschiedenen Regionen des Integuments finden sich unterschiedliche Hautdicken .

Von den jetzt vermessenen 5 Regionen ist die Haut an der Unterarmbeugeseite am dünnsten , die am Rücken am dicksten .

In etwa proportional zur Hautdicke verhält sich das Ausmaß der Schrumpfung , die die Hautproben durch die histologische Präparation erfahren . Die Hautproben aus der Unterarmbeugeseite schrumpfen durch die Präparation am geringsten .

Die Rückenhaut der Männer scheint dicker als die der Frauen zu sein ; wohingegen die Brusthaut der Frauen als dicker als die der Männer imponiert . Insgesamt ergab sich in keiner Region ein statistisch nachweisbarer Unterschied der Dicke der Haut zwischen den Geschlechtern .

Eine Altersatrophie der Haut konnte nicht nachgewiesen werden .

Die Tabellen I und II zeigen die Hautdicken der verschiedenen Körperregionen in Abhängigkeit vom Lebensalter und Geschlecht der Probanden .

Die Probandengruppe wurde nach dem Geschlecht geordnet und in drei Altersgruppen aufgeteilt .

Für jede Altersgruppe sind die Mittelwerte der makroskopischen wie der mikroskopischen Messungen in cm angegeben .

Aus der Differenz beider Messungen wurde die Schrumpfung des Materials berechnet .

Für alle Angaben ist die jeweilige Standardabweichung angegeben .

Tabelle I : normale Hautdicken der Frauen in cm

Zeichenerklärung :

Altersklassen	= Alter in Jahren
Anzahl	= Anzahl der Proben
M/Alter	= mittleres Lebensalter der Probanden
M/makroskop.	= Mittelwert der makroskopischen Messungen am Nativobjekt
M/mikroskop.	= Mittelwert der mikroskopischen Messungen am histologischen Schnitt
Schrumpfung	= Mittelwert der Schrumpfung durch die histologische Präparation
s	= die jeweilige Standardabweichung der angegebenen Werte

Altersklassen	5 - 18	20 - 50	51 - 80
Anzahl	1	4	4
M/Alter	18	40	74
s	/	11,0	13,9

Probenregion 1 (Bauch)

M/makroskop.	0,35	0,35	0,39
s	/	0,06	0,04
M/mikroskop.	0,24	0,28	0,27
s	/	0,02	0,01
Schrumpfung	0,11	0,08	0,12
s	/	0,07	0,04

Probenregion 2 (Brust)

M/makroskop.	0,37	0,42	0,41
s	/	0,03	0,08
M/mikroskop.	0,24	0,28	0,29
s	/	0,06	0,10
Schrumpfung	0,13	0,14	0,12
s	/	0,04	0,08

Probenregion 3 (Unterarm)

M/makroskop.	0,16	0,21	0,22
s	/	0,03	0,03
M/mikroskop.	0,16	0,14	0,17
s	/	0,01	0,02
Schrumpfung	0,00	0,07	0,05
s	/	0,03	0,04

Probenregion 4 (Oberschenkel)

M/makroskop.	0,21	0,32	0,26
s	/	0,06	0,06
M/mikroskop.	0,14	0,14	0,19
s	/	0,02	0,04
Schrumpfung	0,07	0,17	0,10
s	/	0,06	0,05

Fortsetzung nächste Seite

Altersklassen	5 - 18	20 - 50	51 - 80
Anzahl	/	3	8
M/Alter		33,7	73,5
s		7,6	8,1

Probenregion 5 (Rücken)

M/makroskop.		0,40	0,43
s		0,10	0,08
M/mikroskop.		0,35	0,37
s		0,09	0,08
Schrumpfung		0,05	0,06
s		0,02	0,03

Tabelle II : normale Hautdicke der Männer in cm
Zeichenerklärung wie Tabelle I

Altersklassen	5 - 18	20 - 50	51 - 80
Anzahl	1	5	5
M/Alter	14	37,2	63,8
s	/	10,8	4,3

Probenregion 1 (Bauch)

M/makroskop.	0,33	0,34	0,34
s	/	0,03	0,04
M/mikroskop.	0,29	0,27	0,27
s	/	0,03	0,03
Schrumpfung	0,04	0,06	0,07
s	/	0,05	0,06

Probenregion 2 (Brust)

M/makroskop.	0,32	0,36	0,31
s	/	0,03	0,04
M/mikroskop.	0,23	0,24	0,23
s	/	0,02	0,04
Schrumpfung	0,09	0,12	0,08
s	/	0,04	0,04

Probenregion 3 (Unterarm)

M/makroskop.	0,18	0,19	0,20
s	/	0,02	0,04
M/mikroskop.	0,17	0,17	0,14
s	/	0,02	0,02
Schrumpfung	0,01	0,01	0,05
s	/	0,01	0,03

Probenregion 4 (Oberschenkel)

M/makroskop.	0,22	0,25	0,23
s	/	0,04	0,01
M/mikroskop.	0,20	0,19	0,19
s	/	0,03	0,05
Schrumpfung	0,02	0,05	0,04
s	/	0,02	0,04

Fortsetzung nächste Seite

Altersklassen	5 - 18	20 - 50	51 - 80
Anzahl	2	5	2
M/Alter	17,5	37,2	59,5
s	0,7	11,7	5,0

Probenregion 5 (Rücken)

M/makroskop.	0,55	0,50	0,44
s	0,02	0,04	0,01
M/mikroskop.	0,48	0,47	0,40
s	0,02	0,05	0,00
Schrumpfung	0,07	0,03	0,04
s	0,04	0,02	0,01

Da sich aus dieser Meßreihe keine deutliche Alters-
atrophie ergibt , können die folgenden Werte als nor-
male Hautdicken angegeben werden (die Werte in den
Klammern sind die jeweiligen Standardabweichungen) :

Region 1 (Bauch)

Frauen 0,27 cm (0,02 cm)

Männer 0,27 cm (0,03 cm)

Region 2 (Brust)

Frauen 0,28 cm (0,07 cm)

Männer 0,23 cm (0,03 cm)

Region 3 (Unterarmbeugeseite)

Frauen 0,14 cm (0,02 cm)

Männer 0,16 cm (0,03 cm)

Region 4 (Oberschenkel)

Frauen 0,16 cm (0,04 cm)

Männer 0,19 cm (0,03 cm)

Region 5 (Rücken)

Frauen 0,37 cm (0,07 cm)

Männer 0,46 cm (0,05 cm)

(Diese Angaben gelten für die Messungen des histolo-
gischen Schnittes unter dem Mikroskop)

2. die Hautdicke beim Sklerodermiepatienten

Eine Verringerung der Hautdicke bei der Sklerodermie , besonders bei langjährigem Verlauf der Krankheit , konnte nachgewiesen werden.

Die mittleren Hautdicken der Sklerodermiepatienten in Abhängigkeit von Krankheitsklassifikation , Krankheitsdauer , Lebensalter , sowie Organbeteiligung zeigt Tabelle III.

Auf eine Untergliederung der Tabelle nach dem Geschlecht der Patienten wurde verzichtet , nachdem nachgewiesen werden konnte , daß in der Hautdicke der Unterarmbeugeseite kein Unterschied bedingt durch das Geschlecht besteht.

In der Tabelle lassen sich alle Proben in zwei Gruppen einordnen; so erfaßt Gruppe B alle Proben mit normaler, Gruppe A alle mit verringerter Hautdicke.

Tabelle III : Hautdicke der Sklerodermiepatienten in cm

Zeichenerklärung :

Klassif.	= Klassifikation der Sklerodermie nach der ADF- Empfehlung
Geschl.	= Geschlecht : f = weiblich m = männlich
K- Dauer	= Krankheitsdauer in Jahren
Alter	= Alter der Patienten in Jahren
Ö,L,H,N	= Organbeteiligung : Ö = Ösophagus L = Lunge H = Herz N = Niere + = Organbeteiligung vorhanden - = keine Organbeteiligung ? = fragliche Organbeteiligung
Hautdicke	= Hautdicke in cm ma = makroskopisch gemessene Haut- dicke (Nativobjekt) mi = mikroskopisch gemessene Haut- dicke (histologischer Schnitt) Sch = Schrumpfung
M/Schrumpfung	= Mittelwert der Schrumpfung
s	= Standardabweichungen der Werte

Klassif.	K-Dauer	Geschl.	Alter	Organbeteiligung				Hautdicke		
				Ö	L	H	N	ma	mi	Sch
A										
Ib	10	f	69	+	-	-	-	0,10	0,06	0,04
IIa/b	14	f	38	-	-	-	-	0,07	0,06	0,01
Ib/IIb	6	f	55	+	+	-	-	0,08	0,07	0,01
IIb	7	f	36	-	+	+	-	0,12	0,08	0,04
IIb	12	m	56	+	+	?	-	0,06	0,08	0,02
IIa/b	18	f	68	+	+	-	-	0,09	0,09	0,00
Ib	10	f	69	+	?	-	-	0,15	0,10	0,05
IIa	3	f	49	+	+	?	-	0,13	0,10	0,03
IIb	16	f	53	+	+	-	-	0,15	0,10	0,05
IIa	14	f	46	+	+	+	-	0,10	0,11	0,01
IIa	2	f	46	+	+	-	-	0,12	0,12	0,00
IIb	3	f	50	+	+	+	-	0,17	0,12	0,05
IIIIa	3	m	48	+	+	?	-	0,10	0,12	0,02
IIa	16	f	47	+	+	?	-	0,14	0,12	0,02
B										
IIa	5	f	60	+	+	+	-	0,12	0,13	0,01
IIa	7	m	70	+	+	+	-	0,14	0,13	0,01
IIa	2	f	45	+	+	+	?	0,16	0,15	0,01
IIa	18	m	60	+	+	-	-	0,15	/	/
IIa	1	f	43	+	+	-	-	0,16	0,16	0,00
IIa	8	f	38	+	+	?	-	0,18	0,16	0,02
IIb	29	f	56	+	?	-	-	0,16	0,16	0,00
IIa	3	m	43	+	+	+	-	0,21	0,16	0,05
IIa	7	m	51	+	+	?	-	0,14	0,16	0,02
IIa	4	f	47	+	+	-	-	0,19	0,17	0,02
				M/Schrumpfung						
				s						

Die Tabelle III zeigt , wie die Hautdicke in etwa proportional zur Krankheitsdauer abnimmt. Des weiteren wird eine Abhängigkeit zur Krankheitsphase deutlich , so daß die Haut während der entzündlichen Phase eher normal dick , während der nichtentzündlichen Phase eher verdünnt ist.

Die Figuren II und III sollen dies verdeutlichen.

Figur II zeigt die Abhängigkeit der Hautdickenveränderungen von der Krankheitsdauer; Figur III veranschaulicht die Beziehung zur Krankheitsphase.

Figur II : Hautdickenveränderung in Abhängigkeit zur

Krankheitsdauer

Zeichenerklärung :

Ordinate = Anzahl der Proben

Abszisse = Hautdicken

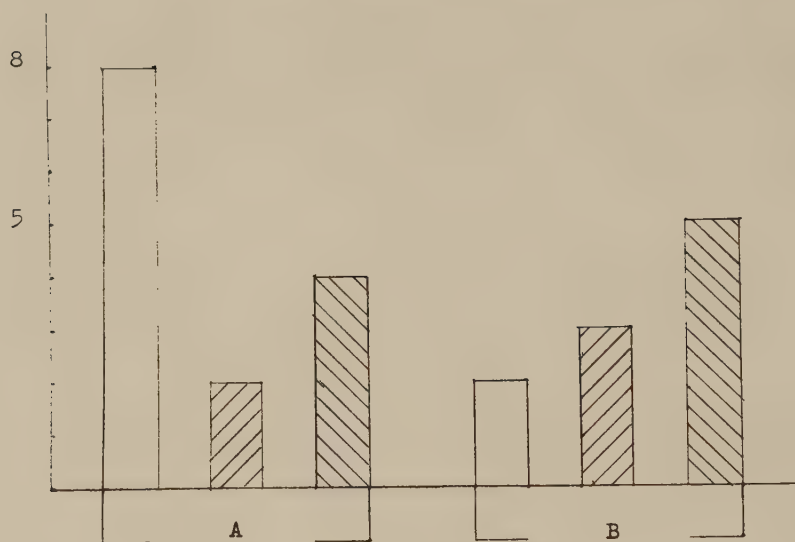
A = dünnere Haut

B = normal dicke Haut

 = Krankheitsdauer größer/gleich 10 Jahre

 = Krankheitsdauer 5 bis 10 Jahre

 = Krankheitsdauer 1 bis 5 Jahre



Figur III: Hautdickenveränderung in Abhängigkeit zur
Krankheitsphase

Zeichenerklärung :

Ordinate = Anzahl der Proben

Abszisse = Hautdicken

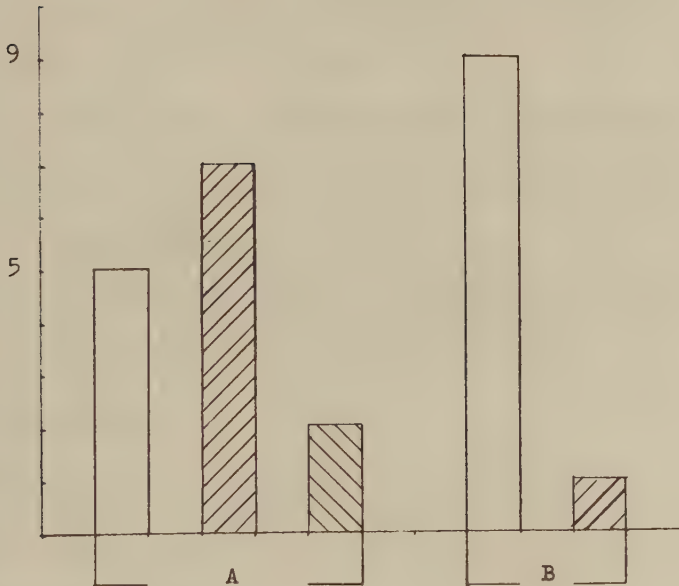
A = dünnere Haut

B = normal dicke Haut

 = entzündliche Krankheitsphase (a)

 = nichtentzündliche Krankheitsphase (b)

 = Übergangsphase (a/b)



Die vergleichenden Dickenmessungen der Haut bei den zwei Fällen von circumscripiter Sklerodermie ergaben eine Verdickung der Haut in den sklerodermatischen Plaques .

Die Tabelle IV gibt einen Überblick über die Unterschiede in der Hautdicke :

Zeichenerklärung :

Alter = Alter der Patienten in Jahren

Geschl. = Geschlecht der Patienten

Ent.st. = Entnahmestelle der Proben

B = Bauch (Nabelhöhe)

R = Rücken (Höhe Angulus inferior scapulae)

int. H. = Dicke der intakten Haut in cm

Herd = Dicke der Haut des sklerodermatischen Herdes
in cm

Alter	Geschl.	Ent.st.	int. H.	Herd
24	f	R	0,34	0,36
10	m	B	0,18*	0,23

*die Probe konnte nur makroskopisch gemessen werden , es läßt sich eine Schrumpfung von etwa 0,04 cm erwarten (s. Tab. II)

3. die Trockengewichte von Hautproben bei Sklerodermie , sowie deren Hydroxyprolingehalt

Aus Tabelle V geht hervor , daß kein statistisch nachweisbarer Unterschied der Trockengewichte oder des Hydroxyprolingehaltes der Hautproben von Sklerodermiepatienten zu denen der Kontrollgruppe besteht.

Die Mittelwerte weichen voneinander ab , und zwar in der Art , daß die Trockengewichte der Hautproben von Sklerodermiepatienten kleiner sind als die der Kontrollgruppe. Diese Aussage kann jedoch statistisch nicht abgesichert werden.

Die Differenzen zwischen Feucht-und Trockengewichten sind bei den Sklerodermiepatienten in etwa gleich groß wie bei der Kontrollgruppe.

Die Mittelwerte des Hydroxyprolingehaltes der Hautproben scheinen sich ebenfalls zu unterscheiden , allerdings konnte dieser Eindruck durch die Statistik nicht bestätigt werden.

Auch ein prozentual zur Hautdicke veränderter Hydroxyprolingehalt bzw. ein verändertes Trockengewicht der Proben von Sklerodermiepatienten konnte nicht nachgewiesen werden.

Nach den jetzt vorliegenden Ergebnissen läßt sich kein erhöhter Kollagengehalt in den Hautproben der Sklerodermiepatienten gegenüber denen der Kontrollgruppe konstatieren.

Tabelle V : Feucht- und Trockengewichte sowie der Hydroxyprolingehalt der Hautproben von Sklerodermiepatienten und einer Kontrollgruppe

Zeichenerklärung :

Geschl	= Geschlecht der Probanden m = Männer f = Frauen
Alter	= Lebensalter der Probanden in Jahren
Klassif	= Klassifikation der Sklerodermie (nach der ADF- Empfehlung)
K- Dauer	= Krankheitsdauer in Jahren
Dicke	= Hautdicke in cm
Fg	= Feuchtgewichte der Proben in mg
Tg	= Trockengewichte in mg
Diff	= Differenz zwischen Fg und Tg in mg
Hp	= Hydroxyprolingehalt der Proben in Volumenprozent
M f	= Mittelwerte der Messungen bei Frauen
M m	= Mittelwerte der Messungen bei Männern
M t	= Mittelwerte aller Messungen
s	= die jeweiligen Standardabweichungen der Mittelwerte

Sklerodermiepatienten

Geschl	Alter	Klassif	K-Dauer	Dicke	Fg	Tg	Diff	Hp
f	43	IIa	1	0,16	14	4	10	0,203
f	69	Ib	18	0,10	14	3	11	0,094
f	47	IIa	4	0,17	17	3	14	0,116
f	50	IIb	3	0,12	26	4	22	0,090
f	56	IIb	29	0,16	14	5	9	0,104
f	60	IIa	5	0,12	11	2	9	0,078
f	36	IIb	7	0,08	18	7	11	0,141
f	55	I/IIb	6	0,07	13	3	10	0,122
f	46	IIa	14	0,10	13	3	10	0,120
f	68	IIa/b	18	0,09	13	4	9	0,012
f	69	Ib	10	0,06	19	7	12	0,114
f	49	IIa	3	0,10	14	4	10	0,148
f	38	IIa/b	14	0,06	12	2	10	0,084
f	47	IIa	16	0,12	14	3	11	0,141
f	53	IIb	16	0,10	17	4	13	0,101
Σ								
Σ		52,4		0,11	14,6	3,8	10,7	0,114
s	10,5			0,04	4,9	1,5	3,4	0,042

Sklerodermiepatienten , Fortsetzung

Geschl	Alter	Klassif	K-Dauer	Dicke	Fg	Tg	Diff	Hp
m	43	IIa	3	0,16	22	3	19	0,159
m	48	IIIa	3	0,10	17	3	14	0,136
m	56	IIb	12	0,06	14	4	10	0,079
m	51	IIa	7	0,08	18	7	11	0,126
m	70	IIa	7	0,13	15	5	10	0,165
M m	53,6			0,11	17,2	4,4	12,8	0,133
S	10,3			0,04	3,1	1,7	4,2	0,034
M m	52,7			0,11	15,8	4,0	14,2	0,117
S	10,2			0,04	3,6	1,5	4,1	0,041

Kontrollgruppe

	Geschl	Alter	Dicke	Fg	Hg	Diff	Hp
	f	45	0,12	13	3	10	0,218
	f	65	0,16	17	5	12	0,163
	f	56	0,16	12	9	3	0,092
M		55,3	0,15	14	5,7	8,3	0,191
s		10,0	0,02	2,7	3,1	4,7	0,039
	m	22	0,16	18	5	13	0,219
	m	37	0,18	17	7	10	0,274
	m	45	0,13	18	6	12	0,192
	m	68	0,17	17	5	12	0,153
M		43	0,16	17,5	5,8	11,7	0,217
s		19,2	0,02	0,6	0,95	1,26	0,048
M		48,3	0,15	16	5,7	19,3	0,187
s		16,2	0,02	2,5	1,9	1,1	0,058

4. Hinweis zur Statistik

Statistisch wurden alle Aussagen dieser Arbeit durch Signifikantstests (Unabhängigkeitstests in Kontingenztafeln) überprüft .

Dabei konnten die jeweiligen Nullhypothesen mit Wahrscheinlichkeiten zwischen 8 und 15 % abgelehnt werden , so daß die hier gemachten Aussagen mit statistischen Wahrscheinlichkeiten zwischen 92 und 85 % zutreffen .

IV DISKUSSION

Die Ziele dieser Arbeit waren es , Hautdickenveränderungen im Zusammenhang mit der systemischen Sklerodermie , sowie Veränderungen der Trockengewichte und des Hydroxyprolingehaltes von Hautproben bei der Sklerodermie zu untersuchen.

Um eine Vorstellung über die normalen Hautdickenverhältnisse zu haben , wurden Hautproben einer Kontrollgruppe vermessen. Die durch diese Messungen erhaltenen Werte erheben keinen Anspruch auf Allgemeingültigkeit.

In Tabelle VI findet sich ein Vergleich der jetzigen Ergebnisse der Hautdickenmessung am Gesunden mit solchen früherer Messungen.

Dabei fällt auf , daß verschiedene Autoren zu unterschiedlichen Ergebnissen gelangten.

Diese Unterschiede scheinen mehrere Ursachen zu haben. Besondere Bedeutung hat mit Sicherheit die verschiedenartige Methodik. Jede Methode hat ihren eigenen systematischen Fehler; die Größe dieser systematischen , also unbeeinflussbaren Fehler ist unterschiedlich. Darüberhinaus wird auch die zu messende Größe , die Hautdicke , von den verschiedensten Faktoren beeinflusst (s.S.10).

So sei der Hinweis gestattet , daß in den USA eine gesetzliche Strumaprophylaxe mit jodiertem Speisesalz stattfindet , wie sie in der Bundesrepublik Deutschland nicht üblich ist; andererseits ist auch bekannt, daß die Konzentration der Schilddrüsenhormone im Blut die Dicke der Haut beeinflusst.

Aus dem oben Beschriebenen muß sich die Forderung ergeben , daß bei einer vergleichenden Hautdickenmessung nur solche Tabellen Verwendung finden dürfen , die vom selben Untersucher mit identischer Methode und durch Messungen an vergleichbaren Personen erstellt wurden.

Tabellen solcher Meßwerte können nur einen Hinweis auf die tatsächliche "normale" Hautdicke geben.

Als Maßeinheit der jetzigen Messungen wurde Zentimeter gewählt , wobei die Angaben bis auf Hundertstel genau erfolgten. Jede andere , genauere Angabe erschiene , angesichts des erheblichen systematischen Fehlers , als unglaublich genau.

Tabelle VI : die Werte der mittleren Hautdicken (in
cm) nach verschiedenen Autoren im Vergleich

Zeichenerklärung :

Probenregionen 1 = Bauch
 2 = Brust
 3 = Unterarmbeugeseite
 4 = Oberschenkel
 5 = Rücken

B = Messungen an Biopsien
R = Messungen an Röntgenbildern

Frauen

Autoren	1	2	3	4	5
Southwood , B	0,13	0,13	0,09	0,10	0,20
Barker , B	0,13	0,11	0,08	0,09	0,22
Ulloa , B	0,21	0,14	0,14	0,23	0,26
Jetzt , B	0,28	0,28	0,16	0,17	0,37
Sheppard , R			0,13		
Pekka , R			0,10		

Männer

Autoren	1	2	3	4	5
Southwood , B	0,21	0,17	0,13	0,13	0,17
Barker , B	0,09	0,08	0,07	0,08	0,23
Ulloa , B	0,21	0,14	0,14	0,23	0,24
Jetzt , B	0,26	0,23	0,16	0,19	0,46
Sheppard , R			0,14		
Pekka , R			0,12		

Bei den jetzt vorliegenden Ergebnissen zeigt sich zwar kein statistisch nachweisbarer Unterschied der Hautdicken zwischen den Geschlechtern , jedoch ist die Rücken- und Oberschenkelhaut der Männer dicker als die der Frauen , während die Brusthaut der Frauen dicker erscheint als die der Männer .

Die folgende Hypothese bietet eine Erklärungsmöglichkeit :

Offensichtlich beeinflußt nicht nur die hormonelle Situation die Dicke der Haut (wonach die Männer eine dickere Haut als die Frauen hätten) , sondern auch die mechanische Beanspruchung . So wäre die größere Dicke der weiblichen Brusthaut mit der höheren mechanischen Beanspruchung durch den hier ansetzenden Brustdrüsenkörper zu erklären .

Vor allem aus Gründen der Pietät war es nicht möglich vom Handgelenk der Leichen Hautproben zu entnehmen , da eine große Anzahl der Leichen nach der Sektion an die Angehörigen zurückgegeben wurden . Aus Gründen der Standardisierung mußten die Hautproben daher auch bei den Sklerodermiepatienten aus der Unterarmbeugeseite entnommen werden , wobei uns durchaus bewußt war , daß die klinische Manifestation der Sklerodermie in dieser Region wenig ausgeprägt ist . Dadurch bleiben die Aussagen dieser Arbeit auf die Verhältnisse an der Unterarmbeugeseite beschränkt .

Jede in dieser Arbeit gemachte Aussage bezüglich der Hautdicken- und der Trockengewichtsveränderungen sowie des Hydroxyprolingehaltes von Hautproben bei Sklerodermie muß also auf die Verhältnisse an der Unterarmbeugeseite beschränkt bleiben .

Die hier nachgewiesene Verringerung der Hautdicke bei den Sklerodermiepatienten widerspricht nicht den Aussagen in der Literatur .

Es muß jedoch darauf hingewiesen werden , daß alle Patienten bereits seit längerer Zeit , mindestens seit einem Jahr , erkrankt und auch therapiert waren . Eine Aussage darüber , ob die Sklerodermie initial mit einer Hautverdickung einhergeht , oder ob vor allem die medikamentöse Therapie die Hautdicke beeinflußt , kann nicht gemacht werden .

Untersuchungen der Hautdicke bei Patienten mit anders gearteten Krankheiten, aber ähnlichen Therapieschemata müßten dies klären .

Unterschiede des Hydroxyprolingehaltes sowie des Trockengewichtes der Hautproben Gesunder gegenüber denen von Sklerodermiepatienten konnten nicht nachgewiesen werden .

Damit konnten Aussagen in der Literatur , vor allem von Rodnan , nicht nachvollzogen werden , wonach die Werte beider Parameter bei den Proben der Sklerodermiepatienten verändert sind .

Ob sich dies ausschließlich durch methodische Unterschiede erklären läßt , muß offen bleiben .

Die hier vorgelegten Ergebnisse fügen sich nicht in die Theorien , wonach die Sklerodermie mit einem erhöhten Kollagengehalt der Haut einhergeht .

Es sei hier jedoch auf die Arbeit von Vogel und Meves (61)

hingewiesen , deren Theorie von der veränderten Kollagenfaseroberfläche einen Elastizitätsverlust der Haut , auch bei nicht oder nur gering erhöhtem Kollagengehalt , erklären würde .

Bei der eingeschränkten Beurteilbarkeit der Ergebnisse wegen des oben beschriebenen methodischen Fehlers ließe sich die hier beobachtete Verringerung der Hautdicke ohne erhöhten Kollagengehalt erklären , wenn man annimmt , daß bei der Sklerodermie keine Faser Vermehrung sondern eine Strukturveränderung der Kollagenfasern vorliegt . Durch Veränderungen an der Faser oberfläche und durch eine dichtere Lagerung der Fasern wären die Hautdickenverringerung , der Elastizitätsverlust und der gleichbleibende Hydroxyprolingehalt erklärt . Die hier gefundenen Meßwerte für die Trockengewichte der Hautproben fügen sich nicht in das Bild und bedürfen der Überprüfung .

V ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob und wie sich die Hautdicke bei der Sklerodermie verändert .

Dazu wurden die Hautdicken der Unterarmbeugeseite bei insgesamt 24 Sklerodermiepatienten vermessen . Gemessen wurde an histologisch aufgearbeiteten Biopsien , die mit einer 4mm - Stanze entnommen worden waren .

Zum Vergleich wurden insgesamt 100 Nekropsien von 40 Leichen vermessen . Die Nekropsien wurden ebenfalls mit einer 4mm - Stanze an je 5 verschiedenen Körperregionen entnommen. Mittels der Nekropsien wurden die normalen Hautdicken der folgenden Körperregionen bestimmt : Bauch , Brust , Rücken , Oberschenkel und Unterarmbeugeseite .

Alle Proben wurden zunächst im Nativzustand mit der Schublehre und nach der histologischen Präparation unter dem Mikroskop mit einem Meßokular vermessen .

Es ergaben sich für die normale Hautdicke deutliche Unterschiede zwischen den vermessenen Körperregionen . Dabei war die Rückenhaut am dicksten , die Haut der Unterarmbeugeseite am dünnsten .

Alters- oder Geschlechtsunterschiede der Hautdicke konnten nicht nachgewiesen werden .

Die Hautproben schrumpfen bei der histologischen Präparation , wobei das Ausmaß der Schrumpfung in etwa proportional zur Hautdicke ist .

Die Sklerodermiepatienten hatten , in Abhängigkeit zur Krankheitsphase und Krankheitsdauer , entweder normale oder verringerte Hautdicken .

Es ergab sich , daß die Hautdicke vor allem dann abnimmt , wenn ein chronischer und langer Krankheitsverlauf vorliegt .

Der Einfluß der Therapie auf die Hautdicke konnte nicht beurteilt werden .

Die Schrumpfung der Proben war etwa gleich wie die der Kontrollgruppe .

Anhand der Bestimmung des Trockengewichtes , wie auch des Hydroxyprolingehaltes , bei den Hautproben von 20 Sklerodermiepatienten und 7 Probanden in der Kontrollgruppe , sollten der Kollagengehalt und die Kollagenstoffwechselaktivität beurteilt werden .

Dabei wurden zunächst die Feuchtgewichte und nach dem Lyophilisieren die Trockengewichte bestimmt .

Die Messung des Hydroxyprolingehaltes erfolgte in einem Aminosäurenanalysator der Firma "Durrum" .

Ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Sklerodermiepatienten und der Kontrollgruppe wurde für beide Merkmale nicht gefunden .

Beim Versuch, diese Beobachtung zu erklären , wurde die Hypothese aufgestellt , daß eine dichtere Lagerung der Kollagenfasern bzw. eine Veränderung der Kollagenfaseroberfläche für den Elastizitätsverlust der Haut bei der Sklerodermie verantwortlich sein könnte .

VI LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Auspitz, H.
Ein Beitrag zur Lehre vom Haut-Sklerem der
Erwachsenen
Wiener Med. Wochenschrift 13
(739ff)
1883
- 2) D'Angelo, W.A.; Fries, J.F.; Masi, A.T.; Shulman, L.E.
Pathologic observations in systemic sclerosis
Ann. In. Med. 46
(428f)
1969
- 3) Bahr, G.F.
Elektrooptische Untersuchungen bei Sklerodermie
Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis des Bindegewe-
bes der Haut
Arzt. Forsch. 10
(6f)
1956
- 4) Barker, D.E.
Skin thickness in human
Plastic and recon. surgery 7
(115)
1951
- 5) Bergstrasser; Pariser; Tayler
Counting and sizing of epidermal cells in normal
skin
J. of invest. Derma. 70/5
(280f)
1978
- 6) Best, W.R.
An improved caliper for measurement of skinfold
thickness
Journal of lab. and clin. Med. 43
(367)
1954
- 7) Black, M.M.
A modified radiographic method for measuring
skin thickness
Brit. Journ. of Derma. 81
(661f)
1969
- 8) Black, M.M.; Bottoms, E.; Shuster, S.
Skin collagen content and thickness in systemic
sclerosis
Brit. Journ. of Derma. 83
(552f)
1970

- 9) Bohnstedt, R.M.
Dermatologie in ihrer Beziehung zur Gesamtmedi-
zin
Klinik der Gegenwart, Band 3
(489)
Urban und Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore
1980
- 10) Braun-Falco, O.; Rupec, M.
Collagen fibrils of the scleroderma in ultra-
thin skin sections
Nature 202
(708)
1964
- 11) Buckingham, R.B.; Prince, R.K.; Rodnan, G.P.;
Tayler, F.
Increased collagen accumulation in dermal fibro-
blast systemic sclerosis (scleroderma)
Journal of lab. and clin. Med. 92/1
(5ff)
1978
- 12) Cowdry, E.V.
Special cytology, the form and function of the
cell in health and disease; a textbook for students
of biology and medicine
2nd edition
Hoeber, New York
1932
- 13) Evans, R.; Cowdry, E.V.; Nielson, P.E.
Ageing of human skin. Influence of dermal shrink-
age on appearance of the epidermis in young and
old fixed tissues
Anat. Rec. 86
1943
- 14) Fischer, E.R.; Rodnan, G.P.
Pathologic observations concerning the cutaneous
lesion of progressive systemic sclerosis;
an electron microscopic biochemical and immun-
histochemical study
Arthritis and Rheumatism 3
(536f)
1960
- 15) Fleischmayer, R.
the collagen in scleroderma
Arch. Derma. 89
(437)
1964

- 16) Förster, A.
Zur pathologischen Anatomie des Skleroderma der
Haut bei Erwachsenen
Würzburg, Med. Z. 2
(294-300)
1861
- 17) Freeman, R.G.; Cockerell, E.G.; Armstrong, J.; Knox, J.M.
Sunlight as a factor influencing the thickness
of the epidermis
Journal of invest. Derma. 39
(295)
1962
- 18) Hammar, T.; Thyresson, N.; Brolin, S.E.
Enzyme activities in the germinal layer of normal
and psoriatic human skin
Acta dermato-venerologica (Stockholm) 48
(175)
1968
- 19) Hansen, T.M.
Collagen development in granulation tissue as
compared with collagen of skin and aorta from
injured rats
Acta Patho. Microbiol. Scandinavica 83
(721ff)
1975
- 20) Hartmann, F.
Die entzündlichen und degenerativen Gelenker-
krankungen
Klinik der Gegenwart, Band 8
(327ff)
Urban und Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore
1980
- 21) Hayes, R.L.; Rodnan, G.P.
The ultrastructure of skin in progressive syste-
mic sclerosis
American J. of Pathol. 63
(433f)
1971
- 22) Hoepke, H.
Die Haut
Möllendorff's Handbuch der mikroskop. Anatomie
des Menschen, Band 3/I, 1
Springer, Berlin
1927
- 23) Holt, P.J.A.; Marks, R.
The epidermal response to change in thyroid
status
J. of invest. Derma. 68/5
(299f)
1977

- 24) Hosemann, N.
Behandlungsmöglichkeiten bei der Sklerodermie
Dissertation an der Ludwig-Maximilian-Universität München (Dermatologie)
1982
- 25) Jimenez, S. A.; Yankowski, R.; Frontino
Biosynthetic heterogeneity of sclerodermatous
skin in organ cultures
J. of molecular Med. 2/4
(423)
1977
- 26) Jablonska, S.
Scleroderma and pseudoscleroderma
Polish medical publishers
Warschau
1975
- 27) Kajava, V.
Mikrometrische Untersuchungen über die Haut der
Finnen
Ann. Acad. Sci. Finn. A. 25/9
(253)
1926
- 28) Kazmeier, F.
Vegetative Störungen
Klinik der Gegenwart, Band 3
(179)
Urban und Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore
1980
- 29) Korting, G. W.; Holzmann, H.; Kühn, K.
Biochemische Bindegewebsanalysen bei progressiver
Sklerodermie
Klinische Wochenschrift 42
(247)
1964
- 30) Krause
Haut; Handwörterbuch der Physiologie mit Rücksicht
auf Physiologische Pathologie von R. Wagner, 2. Band
(108f)
Viehweg und Sohn, Braunschweig
1844
- 31) Kölliker, A. von
Handbuch der Gewebelehre des Menschen; für Ärzte
und Studierende
6. Auflage
Engelmann, Leipzig
1889-1902

- 32) Kölliker, A. von
Mikroskopische Anatomie-oder Gewebelehre des
Menschen
2. Band-Spezielle Gewebelehre
Engelmann, Leipzig
1850-1854
- 33) Lee, M. M. C.
Physical and structural age changes in human skin
Anat. Rec. 129
(473)
1957
- 34) Le Gros Clark, W. E.
The tissue of the body; an introduction to the
study of anatomy
3rd edition
(407)
Clarindon Press, Oxford
1952
- 35) Libshitz, H. J.; Mantange, E. D.; Paulus
Skin thickness in the therapeutically irradiated
breast
Am. J. of Radiology 130/2
(345-347)
1978
- 36) Mali
Kongressberichte der ARA (American Rheumatology
Association)
Arthritis and Rheumatism
1980
- 37) Maximow, A. A.; Bloom, W.
A textbook of histology
5th edition
(700)
Saunders, Philadelphia
1949
- 38) Meema, H. E.; Sheppard, R. H.; Rapaport, A.
Rhoentgenographic visulization and measurement
of skin thickness and its diagnostic application
in acromegaly
Radiology 82
(411)
1964
- 39) Montagna, W.
The structure and function of skin
Academic Press inc., New York
1956

- 40) Neldner, K.H.; Jones, J.D.; Winkelmann, R.
Scleroderma; dermal amino acid composition with
particular reference to hydroxyproline
Proc. soc. exper. biol. Med. 122
(39f)
1966
- 41) O'Leary, P.A.; Montgomery, H.; Bogdsale, W.E.
Dermatohistopathology of various types of sclero-
derma
Arch. Derma. 75
(78)
1957
- 42) Orth, J.
Lehrbuch der speziellen patholog. Anatomie
(719)
Hirschwald, Berlin
1887
- 43) Parkinson, T.F.; Millikan, L.E.; Anderson, D.F.
Manganese, Copper and Zinc concentrations in human
skin lesions
Inter. Journ. appl. Rad. Isotops 30/7
(411f)
1979
- 44) Pekka, A.
Skin thickness and collagen content in some endo-
crine, connective tissue and skin diseases
Acta dermatovenerologica, Suppl. 69
Universität Helsinki
1972
- 45) Pernkopf, E.; Patzelt, V.
Anatomie und Histologie der Haut
Arzt, A. und Zieler, K.
Die Haut- und Geschlechtskrankheiten, Band I
(1ff)
Urban und Schwarzenberg, Berlin-Wien
1935
- 46) Pinkus, F.
Die normale Anatomie der Haut
Jadassohns Handbuch der Haut- und Geschlechts-
krankheiten, Band I/1
(1ff)
Springer, Berlin
1927
- 47) Rodnan, G.P.; Benedek, T.G.
An historical account of the study of progressive
systemic sclerosis
Ann. Intern. Medicine 57
(305f)
1962

- 48) Rodnan, G.P.
Progressive systemic sclerosis: clinical features
and pathogenesis of cutaneous involvement
Clin. Rheum. Dis. 5/1
(49f)
1979
- 49) Rodnan, G.P.; Lipinski, E.; Luksick, J.
skin thickness and collagen content in progressive
systemic sclerosis and localized scleroderma
Arthritis and Rheumatism 22/2
(13of)
1979
- 50) Rupec, M.; Braun-Falco, O.
Elektromikroskopische Untersuchungen über das
Verhalten der Kollagenfibrillen der Haut bei der
Sklerodermie
Arch. klin. exp. Derma. 218
(543f)
1964
- 51) Schallweg, O.
Die menschliche Haut in ihren Beziehungen zu Al-
ter, Geschlecht und Konstitution; eine morphologi-
sche Studie
Zeitschr. der menschl. Vererbungs- und Konstitutions-
lehre 25
(206)
1941
- 52) Seville, R.H.
Scleroderma dermatomyositis (With elektromicrographs)
Brit. J. of Derma 64
(467)
1952
- 53) Sheppard, R.H.; Meema, H.E.
Skin thickness in endocrine diseases
Ann. Int. Med. 66
(531)
1967
- 54) Shuster, S.; Raffle, E.J.; Bottoms, E.
Quantitative changes in skin collagen in morphea
Brit. J. of Derma 79
(456)
1967
- 55) Siegenthaler, W.; Jenny, S.; Meyer, B.
Körperliche Ausdrucksformen und Habitus
Differentialdiagnose innerer Krankheiten
(3.15)
Thieme. Stuttgart-New York
1980

- 56) Southwood, W.P.W.
The thickness of the skin
Plast. and recons. surgery 15
(423)
1955
- 57) Stoll, A.M.
Thermal properties of human skin related to non-
destructive measurement of epidermal thickness
J. of invest. Derma. 69/3
(328)
1977
- 58) Ulloa, G.
Espesor cutaneo; reporta de nuestro estadio micro-
scopico entoda la superfici de la cara y del
Cuerpo. cir. cirujan. 24
(455)
1956
- 59) Upham, E.; Landauer, W.
The relation of thickness of cutis and subcutis
to hair stope in human skin
Anat. Rec. 61
(359)
1935
- 60) Vierordt
Anatomische, physiologische und physikalische Daten
und Tabellen, 3. Auflage
Gusta und Fischer, Jena
1906
- 61) Vogel, A.; Meves, C.
Elektromikroskopische Untersuchungen bei Sklerodermie
Dermatologica 143
(1f)
1971
- 62) Zumbusch, L., Ritter von
Haut- und Geschlechtskrenkheiten
(133f)
Lehmanns Verlag, München
1935

Danksagungen

Herrn Prof. Dr. med. Dr. hc. Braun- Falco , Direktor der dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians- Universität München , danke ich herzlich für die Überlassung des Themas .

Für die freundliche Unterstützung und die zahlreichen Anregungen des Herrn Dr. Blick , der Herren Privatdozenten Krieg und Luderschmidt sowie Herrn Prof.

Dr. med. Spanns , Leiter der rechtsmedizinischen Abteilung der L- M- U München , möchte ich mich hier in besonderem Maße bedanken .

Der hilfreichen Unterstützung durch meinen Bundesbruder , Herrn Dipl. inf. Crasemann , gilt mein Dank .

Desweiteren habe ich der zuvorkommenden Hilfe des Personals des histologischen Labors , der Männerambulanz der dermatologischen Universitätsklinik sowie des Sektionssaales der rechtsmedizinischen Abteilung der L- M- U Dank zu zollen .

Lebenslauf

Am 24. Juni 1958 wurde ich als drittes Kind des Ehe-
paares Dr. med. Klaus Niemetz und Ingrid Niemetz ,
geb. Selle , in Berlin- Neukölln geboren .

Nach dem Besuch der evangelischen Grundschule Neu-
kölln und der 21. Grundschule Neukölln bestand ich
im Frühjahr 1977 an der Albert- Schweitzer- Oberschule
(II. OWZ Berlin- Neukölln) das Abitur .

Im Wintersemester 1977/78 nahm ich das Studium der
Humanmedizin an der Christiana- Albertina zu Kiel auf .
Dort legte ich im Sommer 1979 das Physikum und im
Sommer 1980 den ersten Teil des medizinischen Staats-
examens ab .

Seit dem Wintersemester 1980/81 studiere ich an der
Ludwig- Maximilians Universität zu München . Hier
legte ich im Frühjahr 1983 den zweiten Teil des medi-
zinischen Staatsexamens ab .

Seit dem 1. August 1983 bin ich mit Ruth Niemetz ,
geb. Ansbacher , verheiratet .



